



(11) (21) PI 9508789-3 A

(51) Int. Cl.:  
C07D 305/14  
A61K 31/335

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
Ministério da Indústria, do Comércio e do Turismo  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(22) Data de Depósito: 07/07/95

(43) Data de Publicação: 21/10/97 (RPI 1403)

N P I  
C E D I N  
SUCURSAL GRANUL  
BANCO DE PATENTES

(54) Título: Processo de preparação do tri-hidrato de (2r, 3s)-3-terc- butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 alfa-benzoilóxi-5 beta,20-epóxi-1,7 beta, 10 beta-tri-hidróxi-9- tax-11-en-13 alfa-ila.

(30) Prioridade Unionista: 08/07/94 FR 94 08479

(71) Depositante(s): Rhone-Poulenc Rorer S.A. (FR)

(72) Inventor(es): Jean-Rene Authelin; Jacques Doveze; Elie Fouque; Bernadette Mandard, Isabelle Taillepied

(74) Procurador: Vicente de Paula Stampini

(86) Pedido Internacional: PCT FR 95/00910 de 07/07/95

(87) Publicação Internacional: WO 96/01815 de 25/01/96

(57) Resumo: Patente de Invenção para: "PROCESSO DE PREPARAÇÃO DO TRIHIDRATO DE (2R,3S)-3-TERC-BUTÓXICARBONILAMINO-2-HIDRÓXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETÓXI-2  $\alpha$ -BENZOILÓXI-5 $\beta$ , 20-EPÓXI-1,7 $\beta$ , 10 $\beta$ -TRI-HIDRÓXI-9-OXO-TAX-11-EN-13  $\alpha$ -ILA". Processo de preparação do tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2  $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ , 20-epoxi-1, 7 $\beta$ , 10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13  $\alpha$ -ila.

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção relativa a "PROCESSO DE  
PREPARAÇÃO DO TRI-HIDRATO DE (2R,3S)-3-TERC-  
BUTÓXICARBONILAMINO-2-HIDRÓXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-  
ACETÓXI-2 $\alpha$ -BENZOILÓXI-5 $\beta$ ,20-EPÓXI-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -TRI-HIDRÓXI-9-OXO-  
5 TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA".**

A presente invenção refere-se a um processo de preparação do tri-hidrato de(2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila.

Nas patente europeias EP-0 253 738 e EP-0 336 841 são descritos o  
10 (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -  
benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila que  
apresenta propriedades anticancerosas e antileucémicas notáveis, e sua  
preparação.

Foi descoberto que o tri-hidrato do (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-  
15 hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-  
hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila apresenta uma estabilidade muito nitidamente  
superior a do produto anidro.

Segundo a invenção, o tri-hidrato do (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-  
2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-  
20 hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila pode ser obtido após cristalização do (2R,3S)-3-

terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila em uma mistura de água e de um álcool alifático contendo de 1 a 3 átomos de carbono, seguida da secagem do produto obtido em condições determinadas de temperatura, de 5 pressão e de umidade.

Para a realização do processo segundo a invenção, pode ser particularmente vantajoso:

- dissolver o (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, previamente purificado por cromatografia, em um álcool alifático contendo de 1 a 3 átomos de carbono, a uma temperatura compreendida, 10 de preferência, entre 40 e 60°C,
- eliminar eventualmente os solventes residuais de cromatografia por co-destilação sob pressão reduzida, substituindo o volume de solvente destilado pelo 15 álcool puro,
- adicionar água, eventualmente purificada à mesma temperatura,
- depois, após introdução eventual da cristalização e resfriamento a uma temperatura vizinha de 0°C, separar os cristais obtidos de tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila assim 20 obtido e depois secar sob pressão reduzida em atmosfera com umidade controlada.

Geralmente, o (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-

fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila purificado é dissolvido em um excesso do álcool alifático. De preferência, a quantidade de álcool é compreendida entre 8 e 12 partes em peso com relação ao (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-5 fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila utilizado.

Geralmente, a destilação do álcool é efetuada sob pressão reduzida, a uma temperatura vizinha de 40°C até a obtenção de um xarope espesso, cuja agitação é difícil. Pode ser vantajoso repetir várias vezes esta operação que conduz à 10 eliminação dos solventes residuais contidos no produto purificado utilizado.

Estando terminada a eliminação dos solventes residuais, o xarope obtido é recuperado por uma quantidade de álcool compreendida entre 3,5 e 6 partes em peso com relação ao(2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2- $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-15 oxo-11-en-13 $\alpha$ -ila.

Após separação eventual de impurezas insolúveis, por filtração, água, de preferência purificada, é adicionada de maneira que a relação ponderal água/álcool seja vizinha de 2/1.

A cristalização é introduzida e depois a mistura é resfriada lentamente até 20 uma temperatura vizinha de 0°C.

O tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2- $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-11-en-13 $\alpha$ -ila que cristaliza é separado, de preferência por filtração ou centrifugação, depois secado. A secagem é efetuada sob pressão reduzida.

compreendida entre 4 e 7 kPa, a uma temperatura vizinha de 40°C em uma atmosfera com umidade controlada, sendo a umidade relativa vizinha de 80%.

Para a realização do processo, pode ser vantajoso efetuar a cristalização em presença de ácido ascórbico que é adicionado quando da dissolução do 5 (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2- $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-11-en-13 $\alpha$ -ila purificado no álcool. É possível utilizar até 1% em peso de ácido ascórbico.

Para a realização do processo, é particularmente vantajoso utilizar o etanol como o álcool.

10 A estrutura tri-hidrato do (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2- $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-11-en-13 $\alpha$ -ila é confirmada por difração X, por análise termogravimétrica e por análise calorimétrica diferencial.

15 Mais particularmente, a análise termogravimétrica mostra que uma perda de massa entre 40 e 140°C de 6,1%, o que corresponde a três moléculas de água por molécula de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2- $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-11-en-13 $\alpha$ -ila.

20 O método de dosagem da água mássica e da água de hidratação por análise calorimétrica diferencial mostra a ausência de água mássica e um sinal endotérmico a 132,6°C corresponde à dissociação de um hidrato.

O tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-11-en-13 $\alpha$ -ila apresenta a propriedade de não mais possuir caráter

higroscópico.

Os estudos de estabilidade mostram que o tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila é estável a 4°C, 25°C e 5 35°C em uma atmosfera a 90% de umidade relativa até 18 meses sem modificação de sua forma cristalina

Nas mesmas condições, o (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro, cuja forma cristalina é diferente, evolui lentamente 10 para a forma tri-hidratada.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção.

#### EXEMPLO 1

Em um reator ao abrigo da luz, introduzem-se 303g de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, cujo título é de 92,4% 15 (0,314 mol) e 2,875kg de etanol absoluto ( $d = 0,79$ ). A mistura é aquecida a 40°C até a dissolução completa do (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila. Destila-se então o etanol sob uma pressão vizinha de 12 20 kPa até a obtenção de um xarope no limite de agitação. Adiconam-se ao xarope 0,983 kg de etanol e destila-se de novo nas mesmas condições. Ao xarope obtido, adiconam-se 1,257kg de etanol e aquece-se a 50°C até a dissolução completa. A mistura é filtrada a quente, depois, adicionam-se ao filtrado em 1 hora 4,39kg de água purificada, mantendo-se a temperatura a 50°C. Após ter iniciada a

cristalização, a mistura é resfriada a 0°C em 4 horas. Os cristais são separados por filtração, lavados com 0,909kg e depois 0,606 kg de uma mistura etanol-água (1-2 em peso) e depois secados a 38°C, sob pressão reduzida (5,07 kPa) em uma atmosfera a 80% de umidade relativa, durante 48 horas. Obtém-se assim 266,5g

5 de tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2α-benzoilóxi-5β,20-epóxi-1,7β,10β-tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13α-ila, cuja análise mostra que seu título por cromatografia líquida com alto resultado é de 98,7% (a seco) e que o teor de água é de 6,15%.

### EXEMPLO 2

10 Dissolvem-se, a uma temperatura vizinha de 35°C, 110,0g de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2α-benzoilóxi-5β,20-epóxi-1,7β,10β-tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13α-ila titulando 92,5% e 0,2224g de ácido ascórbico em 1340 cm<sup>3</sup> de etanol. Destila-se aproximadamente 70% do etanol introduzido sob pressão reduzida (8kPa) a uma temperatura vizinha de 20°C. A mistura é aquecida a 50°C e depois filtrada. O filtro é lavado

15 por 3 vezes com 70,5cm<sup>3</sup> de etanol e depois adicionam-se, em 15 minutos, 860,5 cm<sup>3</sup> de água purificada a 50°C. Semeia-se com alguns cristais de tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2α-benzoilóxi-5β,20-epóxi-1,7β,10β-tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13α-ila e depois

20 agita-se durante 30 minutos. Adicionam-se, então, em 3 horas, 860,5 cm<sup>3</sup> de água purificada a 50°C e depois refria-se em 3 horas até a uma temperatura vizinha de 0°C. A pasta é então filtrada. A torta de filtração é lavada com 330g de uma mistura água-etanol (2-1 em peso) e depois com 220g da mesma mistura e depois secada sob pressão reduzida (5 kPa) a 38°C em uma atmosfera a 80% de umidade

relativa. Obtém-se assim um rendimento de 98%, 110,2g de tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2α-benzoilóxi-5β,20-epóxi-1,7β,10β-tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13α-ila.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação do tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, caracterizado pelo fato de se cristalizar o (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila em uma mistura de água e de um álcool alifático contendo de 1 a 3 átomos de carbono, depois de se secar o produto obtido em condições determinadas de temperatura, de pressão e de umidade.
- 10 2. Processo de preparação do tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila segundo a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a relação ponderal água/álcool ser vizinha de 2/1.
- 15 3. Processo de preparação do tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila segundo uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de o álcool ser o etanol
4. Processo de preparação do tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-
- 20

5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila segundo a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a secagem ser efetuada a uma temperatura vizinha de 40°C, sob uma pressão compreendida entre 4 e 7 kPa e em uma atmosfera cuja umidade relativa é vizinha de 80%.

5. Processo de preparação do tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila segundo a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a cristalização ser efetuada em presença de ácido ascórbico.

**R E S U M O**

Patente de Invenção para: “PROCESSO DE PREPARAÇÃO DO TRI-HIDRATO DE (2R,3S)-3-TERC-BUTÓXICARBONILAMINO-2-HIDRÓXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETÓXI-2 $\alpha$ -BENZOILÓXI-5 $\beta$ ,20-EPÓXI-5 1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -TRI-HIDRÓXI-9-OXO-TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA”.

Processo de preparação do tri-hidrato de (2R,3S)-3-terc-butóxicarbonilamino-2-hidróxi-3-fenilpropionato de 4-acetóxi-2 $\alpha$ -benzoilóxi-5 $\beta$ ,20-epóxi-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -tri-hidróxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila.